FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1954

701

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Colette DELAISEMENT née MOUMETOU

née le 26 Mai 1925

à NANTES

Présentée publiquement le 2 Juillet 1954

LA PLACE DE L'ISONIAZIDE (INH) DANS LE TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

Président : Monsieur Henri BENARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1954

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Colette DELAISEMENT née MOUMETOU

née le 26 Mai 1925

à NANTES

Présentée publiquement le 2 Juillet 1954

LA PLACE DE L'ISONIAZIDE (INH) DANS LE TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

VU
Le Doyen :
Léon BINET

VU
Le Président de Thèse :
Henri BENARD

VU
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Jean SARRAILH

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153503_0012

DOYEN HONORAIRE :
M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H), Guillain, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemaître, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot Mulon, Olivier, Ombrédanne, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ---------- Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ---------- Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie ----------	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique -------	DELARUE
Bactériologie ----------	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports -	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale ----------	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale ----------	HUGUENIN (R)
Carcinologie ----------	OBERLING (C)
Chimie médicale ----------	POLONOVSKI (M)
Cliniques chirurgicales :	
Hôtel-Dieu ----------	BROCQ (P)
Saint-Antoine -------	CADENAT (F.)
Salpêtrière ---------	MONDOR (H.)
Cochin ----------	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique -----	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie -----	DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie --------	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire ----------	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose --	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie--	PETIT-DUTAILLIS(D)
Clinique de puériculture ----	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques -------	DEGOS (R.)

Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques médicales :	
Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
Bichat	LAROCHE (G.)
Cochin	MOREAU (R.)
Pitié	LEMAIRE (A.)
Clinique médicale d'hydroclimatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON(L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales :	
Tarnier	LANTUEJOUL (P)
Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)

Clinique des maladies du
sang ---------- CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du
système nerveux ---------- ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des
enfants ---------- DESFO (R.)
Clinique des maladies infec-
tieuses ---------- MOLLARET (P.)
Clinique des maladies cutanées
et de l'endocrinie ---------- DELAY (J.)
Clinique gynécologique ------ RUNGE-SAINTANO
Clinique médicale :
Hôtel-Dieu ---------- HEMARD (H.)
Bichat ---------- LAROCHE (G.)
Cochin ---------- MORAND (E.)
Pitié ---------- LEMAIRE (A.)

Clinique médicale d'hydro-
climatologie thérapeutique --
Clinique médicale propédeu-
tique ---------- JUSTIN-BERANCON (

Clinique obstétricale : PASTEUR VALLERY-
Tenon ---------- RADOT (J.)
Baudelocque ------- LAUTUZELOU (P)
Port-Royal ------- LEVY-SOLAL (R.)
Clinique ophtalmologique ---- LACOMME (M.)
Clinique oto-rhino-laryn- VALTER (R.)
gologique ---------- AUBRIN (A.)
Clinique pneumo-phtisiologique
des problèmes climatériques
(phases à titre personnel) -- RICHET (G.)
Clinique psychiatrique
Ingenito ---------- HEULER (G.)
Clinique rhumatologique ----- COSTE (F.)
Clinique stomatologique ----- DUMONDARE (M.)
Clinique thérapeutique
médicale ---------- BERNSOUE (J.)
Clinique thérapeutique
médicale ---------- GARNIER (E.)
Clinique urologique ------- NEY (E.)
Embryologie ---------- BIROUD (A.)
Génétique ---------- LAMY (M.)
Histoire de la médecine et
de la chirurgie ---------- BOUTRIN (M.)
Histologie ---------- CHAMPY (C.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance ----------	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du travail ----------	DESOILLE (H.)
Médecine légale ----------	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale ---------	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale ------	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique ----------	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ----------	LENEGRE (J.)
Pathologie médicale ----------	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales ----------	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale ----------	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)--	DOGNON (A.)
Physiologie ----------	BINET (L.)
Physique médicale ----------	STROHL (A.)
Radiologie médicale ----------	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale -------	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique ----------	TURPIN (R.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie ----------	DEBEYRE (J.)
	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique --------	Mlle GAUTHIER
	VILLARS (P.
	Pr. s. ch.
	BUSSER (F.)
Bactériologie ----------	FASQUELLE (R)
	NEVOT (A.)
Biologie médicale ----------	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale ----------	ETTORI (J.)
	Pr. s. ch.
	JAYLE (M.F.)
	Pr. s. ch.
	SCHAPIRA (G.)
Dermato-syphiligraphie -------	N...

Dermato-syphiligraphie ------ N...

	MM.
Histologie ----------	BULLIARD (H.)
	Pr. s. ch.
	COUJARD (R.)
	DESCLAUX (P.)
Hydrologie ----------	DEBRAY (C.)
Hygiène ----------	BOYER (J.)
	DEPARIS (M.)
Médecine légale ----------	DEROBERT (L.)
	GAULTIER (J.)
Neurochirurgie ----------	N ...
Neurologie ----------	SEZE (S.de)
Obstétrique ----------	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
	VARANGOT (J.)
Ophtalmologie ----------	OFFRET (G)
	DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie --------	HALPHEN (E.)
	Pr.s.ch.
	MADURO (R.)
Parasitologie ----------	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff ----	CHABAUD
Pathologie chirurgicale -------	ABOULKER (P.)
	BAUMANN (J.)
	GOSSET (J.)
	HUGUIER (J.)
Pathologie chirurgicale -------	LAURENCE (G.)
	LEGER (L.)
	OLIVIER (Cl.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (M.)
	ROUX (M.)
	RUDLER (J.C.)
	VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale ------	MERKLEN (P.)
Pathologie médicale ----------	BERNARD (J.)
	BOUDIN (G.)
	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DECOURT (J.)
	DOMART (A.)
	DREYFUS (G.)

	MM.
Pathologie médicale ----------	FAUVERT (R.)
	HAMBURGER (J.)
	KOURILSKY (R.)
	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (St)
	TURIAF (J.)
	N...
	N...
	N...
Pédiatrie ----------	LAPLANE (R.)
	MARIE (J.)
Pharmacologie ----------	LEVY (Mlle J.)
	Pr. s. ch.
	CHEYMOL (J.H.)
	Pr. s. ch.
Physiologie ----------	BARGETON (D.)
	Pr. s. ch.
	PARROT (J.L.)
Physique médicale ----------	DJOURNO (A.)
	GOUGEROT (L.)
Psychiatrie ----------	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile ---------	MICHAUX (L.)
Stomatologie ----------	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique ----------	PERRAULT (M.)
	chargé d'enseign
Urologie ----------	KUSS (R.

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

Pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A.)(Obstétrique).
GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale)
LE LORIER (V.) (Obstétrique)
VAUDESCAL (R.) (Obstétrique)

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A titre permanent.

Clinique chirurgicale ---------	AMELINE (A.)
	MENEGAUX (G.)
	PATEL (J.)
	SICARD (A.)
Clinique médicale ----------	BOULIN (R.)
	BROUET (G.)
	CACHERA (R.)
	GARCIN (J.)
	HAGUENAU (M.)
	MARCHAL (G.)
	SOULIE (E.)
Clinique obstétricale ---------	DIGONNET (L.)
	ECALLE (G.)
Clinique ophtalmologique ------	RENARD (G.)
Clinique urologique ----------	COUVELAIRE (R.

Secrétaire de la Faculté ------	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint ----------	Mlle
	CHAINTREUIL (G

Conservateur -------	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires -----	M. DOUAN (G.) Mlles
	DUMAITRE (P.)
	GOICHON (A.M.)
	LE NOIR (G.)
	METIN (F.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Cette thèse est dédiée

A MES PARENTS

en témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma profonde affection

A MON MARI

avec toute mon affection

A MON FRERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS .

A Notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur à la Faculté de Paris

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Témoignage

de respectueuse reconnaissance.

A nos Maitres de la Faculté de Paris.

A nos Maitres de l'Ecole de Médecine de Nantes .

-I-

AVANT-PROPOS

L'introduction en thérapeutique antituberculeuse des antibiotiques, (successivement streptomycine, acide para-amino-salicylique, hydrazide de l'acide isonicotinique), a modifié non seulement le traitement des formes évolutives de la maladie, mais encore l'attitude à adopter vis-à-vis des formes de première invasion, dont le pronostic a ainsi pu être grandement amélioré.

Cependant, malgré l'inocuité habituelle de ces antibiotiques, la question ne semble pas résolue sur l'opportunité d'intervenir, systématiquement ou non, chez un sujet primo-infecté, en particulier un enfant ou un adolescent. De nombreux pédiatres et phtisiologues s'accordent à penser que la primo-infection bénigne ne demande qu'une surveillance attentive, et que seules les formes malignes ou d'emblée alarmantes relèvent du traitement chimiothérapique. Des désaccords cependant persistent, autant sur l'attitude à observer que sur le choix des antibiotiques à utiliser. Parmi ceux-ci, l'un des derniers venus est l'hydrazide de l'acide isonicotinique ou isoniazide (INH), dont l'intensité d'action contre la tuberculose a surpris tous les chercheurs. C'est pourquoi il nous a paru intéressant, au seuil de notre carrière médicale, de reprendre la question, déjà envisagée par les pédiatres et des phtisiologues, sur la place que doit occuper l'INH dans le traitement de la primo-infection. Ce n'est, semble-t-il, que par une telle synthèse d'opinions et de faits épars, que l'on peut arriver à une solution de cet important problème, solution toute provisoire évidemment, étant donné la rapidité avec laquelle les attitudes therapeutiques se modifient actuellement. Deux questions se posent en effet :

- celle de l'intervention ou de l'abstention, selon les circonstances étiologiques et anatomocliniques de la primo-infection,
- et celle du choix de l'antibiotique.

A priori, on serait évidemment tenté de penser

qu'un traitement antibiotique systématique de la primo-infection ne saurait avoir que des effets préventifs appréciables. Mais la notion de résistance microbienne doit intervenir; si par malheur l'évolution se poursuit en s'aggravant, on risque de se priver de l'efficacité d'un antobiotique auquel les germes en cause ont répondu par une résistance progressivement accrue. Or le problème est d'emblée plus complexe qu'on pourrait le penser car d'autre part l'INH est d'autant plus efficace que les lésions auxquelles il s'adresse sont plus récentes (Etienne Bernard.)

R. Debré cherche à préciser l'utilité de traiter la tuberculose initiale chez l'enfant et l'adolescent; il pense que le problème doit être envisagé car trois raisons principales poussent le médecin à traiter le malade :

- la tendance à intervenir lorsqu'on découvre une primo-infection, même s'il s'agit d'une forme des plus discrètes, pour éviter une évolution ultérieure grave; cela d'autant plus que les parents alarmés réclament un traitement. Les arguments pour et contre le traitement risquent d'entrainer une demi-mesure : le traitement insuffisant, peut être plus défavorable encore que l'abstention pure et simple, et qui ne met par à l'abri d'accidents graves, méningitiques par exemple.

- l'attitude classique, qui consiste à traiter toute infection, tuberculeuse ou non, dès son début; on sait trop que les résultats du traitement de la méningite tuberculeuse par exemple, sont en fonction directe de la date à laquelle il a été entrepris; Debré a montré que la méningite tuberculeuse traitée dès la première semaine guérissait dans 65% des cas, traitée à la deuxième semaine, dans 50% des cas, et traitée à la troisième semaine, dans 35% des cas seulement.

- l'existence de plusieurs moyens thérapeutiques efficaces, actuellement au nombre de trois : streptomycine, PAS, INH ; par conséquent si une première intervention échoue, on ne se prive pas totalement de traitements actifs à épuiser ulté-

rieurement. On a donc deux excellentes raisons d'intervenir dès la constatation de l'invasion tuberculeuse : on dispose de moyens efficaces, on ne les épuise pas tous d'un coup. La streptomycine possède une activité intense et n'est pas toxique aux doses utilisées actuellement; le PAS est moins actif, mais possède une activité retardant l'apparition de la streptomycino-résistance; l'INH enfin, grâce à sa remarquable efficacité, à sa grande facilité d'absorption, à sa parfaite diffusion dans l'organisme, à sa grande marge d'utilisation sans toxicité notable, est une"arme nouvelle aussi active que la streptomycine, et plus maniable" (Debré).

Le clinicien se trouve donc devant des tentations thérapeutiques créées par la multiplicité et l'efficacité des médicaments anti-tuberculeux. S'il a décidé d'intervenir, comment doit-il les utiliser en cas de primo-infection tuberculeuse de l'enfant ou de l'adolescent ?

Le simple bon sens nous fait déjà prévoir qu'aucune attitude systématique ne peut être envisagée. Même rentrant dans le cadre des formes bénignes, les primo-infections tuberculeuses ne se présentent pas toutes avec les mêmes circonstances étiologiques, les mêmes aspects cliniques, anatomo-radiologiques. C'est pourquoi une estimation précise des éléments présents doit être faite avant qu'une décision soit prise. Et c'est cette estimation que nous nous proposons d'essayer ici.

Nous envisagerons donc tout d'abord les indications du traitement de la primo-infection tuberculeuse par l'INH en fonction de l'âge du malade, de l'importance du contage, de la forme clinique de la maladie, de ses aspects anatomo-radiologiques, autrement dit en fonction du facteur gravité dans la mesure où l'on peut l'estimer actuellement et le prévoir pour l'évolution ultérieure.

Nous étudierons ensuite la technique du traitement de la primo-infection par l'INH, en insistant sur la posologie particulière au jeune âge.

Il nous restera alors à indiquer les résultats

obtenus, dans les primo-infections malignes, les miliaires, les déterminations méningées, et aussi dans la prévention de ces accidents par le traitement précoce et judicieux de l'infection primaire.

Nous ne prétendons pas apporter la solution définitive d'un problème sur lequel pédiatres et phtisiologues se penchent depuis plusieurs années. Ici comme dans les autres domaines de la médecine la décision ne peut être prise qu'en présence de chaque cas particulier.

INDICATIONS DU TRAITEMENT

Nous avons déjà évoqué, dans les pages qui précèdent, quelques arguments qui viennent s'inscrire les uns en faveur du traitement antibiotique de la primo-infection tuberculeuse, les autres, contre lui.

Contre un traitement antibiotique systématique de la tuberculose de première invasion, s'élève, en plus du risque de créer une résistance microbienne, l'argument majeur suivant : dans la plupart des cas, les primo-infections observent une évolution bénigne. Ou bien il s'agit d'une infection très discrète, ou bien la symptomatologie est bruyante, avec fièvre, chute pondérale, image radiologique anormale, mais en peu de temps tout rentre dans l'ordre. L'évolution spontanée de la primo-infection est donc le plus souvent bénigne, et parfois même inapparente à tel point que seule la répétition des cuti-réactions tuberculiniques permet, par le virage qu'elle traduit à un moment donné d'affirmer qu'il y a, ou qu'il y a eu, invasion tuberculeuse. Celle-ci confère à l'organisme une certaine sécurité, puisqu'il possède ainsi l'immunité de surinfection. La primo-infection est bénéfique et souhaitable, puisqu'elle est exigée dans certaines professions comportant des contacts bacillaires et qu'en son absence la vaccination la provoque. " Le phénomène est considéré comme un épisode nécessaire, attendu et bénin", disait récemment Debré en parlant de la primo-infection. Cet auteur a calculé qu'on comptait en moyenne 300.000 ou 400.000 tuberculoses primaires annuelles en France; il apparait donc peu logique de vouloir traiter une affection aussi fréquente et aussi bénigne.

Mais passons aux arguments en faveur du traitement antibiotique. Le premier, le principal, concerne les accidents possibles de la primo-infection et de l'évolution qui lui fait suite. Certes, la primo-infection est le plus souvent un épisode bénin restent les cas qui nous empêchent de dire qu'elle est toujours un épisode bénin. Et alors même que l'évolution clinique est bénigne, les constatations anatomo-pathologiques prouvent que la lésion

initiale pulmonaire est caséeuse, les adénopathies hilaires et médiastines sont volumineuses, même lorsque l'aspect radiologique reste rassurant. Ces lésions régressent lentement, et les ganglions caséeux ont toujours tendance, nous en possédons maints exemples, à s'ouvrir dans la bronche correspondante.

A côté de cette gravité locale, il existe une gravité générale, beaucoup plus importante encore. En effet, la primo-infection comporte une dissémination, elle aussi généralement sans traduction clinique, mais fréquente sinon constante (Ribadeau-Dumas, Debré & Brissaud), à partir du foyer initial. La tuberculose miliaire est exceptionnellement généralisée, mais la dissémination diffuse, bien qu'invisible, parait fréquente, comportant toujours des risques d'accidents ultérieurs. L'examen minutieux des clichés pulmonaires pourrait sans doute revéler plus souvent qu'il ne le fait une image discrète de granulie, et cet examen, repris devant des accidents ultérieurs graves, montre en effet parfois des granulies ayant échappé au premier coup d'oeil. Il en est de même de l'aspect du fond d'oeil qui, selon Montbrun & Lavat, comporte au cours de la primo-infection des tubercules choroidiens dans 6 pour I00 des cas. L'amélioration de nos méthodes d'exploration a augmenté, et augmentera encore davantage dans l'avenir, le dépistage des disséminations à partir du foyer primaire. Debré vient de rappeler que des enfants primo-infectés succombant à une maladie intercurrente, font la preuve de la dissémination bacillaire par l'inoculation positive au cobaye d'un fragment d'organe, splénique le plus souvent. Dans la grande majorité des cas encore, l'organisme sort victorieux de cette dissémination de primo-infection. Mais il faut également compter avec les formes qui, à la suite de l'invasion primitive, évoluent avec des manifestations morbides plus ou moins graves. L'étude des enfants à partir de leur virage, l'établissement des rapports entre les épisodes morbides (méningites, pleurésies, accidents pulmonaires, ostéo-articulaires) et la primo-infection initiale, doivent permettre de calculer la fréquence et d'estimer la gravité des épisodes qui font suite à l'invasion tuberculeuse. La statistique établie par Frolich entre I9I2 et I925 montre que sur I00 enfants déjà primo-infectés à l'âge de

7 ans, I2 présentent entre I2 et 20 ans des manifestations : pulmonaires dans 4,5% des cas, pleurales dans 3,9% des cas, ostéo-articulaires et ganglionnaires dans 3,4% des cas, méningées dans 0,38% des cas. Meyer arrive au même résultat. Pour Malmros, la morbidité totale est de I0% lorsque la primo-infection se situe dans l'adolescence et l'âge adulte jeune. Pour Tsai, la primo-infection donne lieu à une tuberculose miliaire dans 0,5% des cas, à une méningite dans 2,4% des cas, à une tuberculose osseuse dans 3,2% des cas, à une tuberculose cavitaire dans 4% des cas. Miller constate dans les suites de la primo-infection, une mortalité ultérieure par tuberculose de 3,5%. Debré estime à 0,33% la fréquence de la détermination méningée dans les suites de la primo-infection, à 4,5% les risques de localisation pulmonaire; et cet auteur conclut que sur I000 écoliers contaminés à 7 ans, plus de I20 présentent une localisation tuberculeuse avant l'âge de 20 ans, dont : 30 pleurésies, 45 tuberculoses pulmonaires, et plus de 3 méningites tuberculeuses - sans compter les accidents plus tardifs survenus après l'âge de 20 ans.

On sait que le pronostic de la primo-infection dépend de l'âge de l'enfant au moment de la contamination, le nourrisson étant beaucoup plus menacé que le grand enfant ou l'adolescent. Debré et L. Bernard avaient établi que la mortalité par tuberculose était de 24 ou 25% pendant les six premiers mois de la vie, de 5 à 6% lorsque la contamination avait lieu entre six et dix-huit mois. Ces chiffres établis en I923 ne semblent guère modifiés 3I ans plus tard (Le Melletier) Fouquet traite systématiquement les primo-infections pendant les six premiers mois de la vie, et Marquézy jusqu'à un an; au-delà c'est une question d'opportunité. Une seconde période de gravité de la primo-infection se situe à la puberté, I3 ans pour les filles et I5 ans pour les garçons.

Les statistiques de Fouquet mettent en évidence l'importance du facteur âge, la gravité de la primo-infection du nourrisson. La statistique de la Crèche de la Salpetrière réunissant 480 enfants hospitalisés pour primo-infection simple ou avec

miliaire, mais sans localisation méningée, a donné au-dessous de trois ans une mortalité de 3,I% se décomposant comme suit : 25% de décès avant l'âge de six mois, 3,8% entre six mois et dix huit mois, 0,3% après dix huit mois. Ces décès sont calculés pour la première année qui suit la primo-infection . Et pourtant ces chiffres expriment déjà un gros progrès réalisé grâce aux antibiotiques puisqu'avant leur application les statistiques accusaient une mortalité de 30 à 50% des primo-infections tuberculeuses se situant dans les dix-huit premiers mois de la vie : pour cette même période, la mortalité est tombée à 7,4% .

Le second facteur influençant le pronostic de la primo-infection est l'importance du contage infectant, la contamination familiale, permanente, étant la plus massive donc la plus grave. Dans les primo-infections bénignes, Holmdal trouve une contamination familiale dans I3,4% des cas; dans les tuberculoses primaires d'emblée compliquées la contamination familiale existe dans 24,7% des cas. Elle est remarquablement fréquente dans les cas de méningite tuberculeuse. La gravité de l'infection est liée à la dose infectante; le nourrisson ne se contamine pas en une fois; la tuberculose se contracte et évolue à la faveur de surinfections répétées et l'évolution de la maladie est subordonnée à la richesse et à la durée de ces surinfections. La découverte d'un important contage est donc une indication au traitement, quel que soit même l'âge du malade.

Le pronostic immédiat de la primo-infection dépend aussi du terrain; en faveur du traitement antibiotique il faut retenir l'apparition d'une maladie infectieuse, anergisante (coqueluche, rougeole, grippe) précédant de peu le virage de la cuti-réaction tuberculinique ou survenant immédiatement après lui.

Le praticien doit évidemment tenir compte de l'importance des signes fonctionnels (toux, expectoration) et généraux (chute pondérale, hyperthermie, perte d'appétit, asthénie), ainsi que de l'accélération de la vitesse de sédimentation. Pour J. Weill, l'état général et en particulier la présence d'un état fébrile persistant semble encore mieux régler

la conduite à tenir que les signes radiologiques.

L'apparition de signes méningés, même discrets commanderait le traitement sans hésitation.

La forme anatomoclinique de la primo-infection doit intervenir également dans le choix entre traitement et abstention. Certains auteurs pensent que la présence d'un érythème noueux par exemple doit faire présager une évolution un peu plus grave qu'en l'absence de cette manifestation.

Mais c'est sur la lésion radiologique que les différents auteurs s'accordent pour apprécier le pronostic de la primo-infection. Si le foyer initial est visible, l'évolution a des chances d'être plus sévère que s'il demeure inapparent. Si les lésions parenchymateuses prédominent, si l'on découvre des images réticulées, le traitement sera entrepris. Dès que se dessine une miliaire, il faut associer les antibiotiques et surveiller le liquide céphalo-rachidien.

On peut donc dire qu'il existe des signes en faveur d'une évolution ultérieure grave de la primo-infection, signes qui imposent le traitement, mais dont l'absence ne certifie pourtant pas la bénignité de l'évolution.

Nous allons maintenant exposer la technique du traitement antibiotique, par l'INH, de la primo-infection tuberculeuse. Ayant alors en mains les différents éléments du problème, nous essayerons de discuter les résultats du traitement ou de l'abstention, pour chercher à préciser une position thérapeutique. Mais, répétons-le, celle-ci ne saurait être codifiée, et chaque cas particulier pose son problème propre que le clinicien aura à résoudre.

Technique du traitement.

La streptomycine, sans danger à dose faible, c'est-à-dire inférieure à 5 cg/kg chez le nourrisson, à un gramme chez le grand enfant, a contre elle : son administration parentérale, en injections répétées, mais surtout ses risques d'entrainer une résistance microbienne. C'est pourquoi on ne l'utilisera pas d'emblée, afin de la réserver pour les éventuelles complications ultérieures.

Le PAS, moins actif que la streptomycine, peut être administré per os, et n'entraine que lentement la résistance microbienne; il n'est vraiment utile qu'associé soit à la streptomycine soit à l'INH.

Celui-ci nous parait être, si le traitement antibiotique de la primo-infection s'impose, le médicament de choix non toxique, facile à administrer, diffusant bien dans l'organisme. Mais il crée rapidement la résistance microbienne, et son association au PAS parait aujour'hui absolument indispensable.

L'expérience de Marquézy, portant sur 84 enfants, de la naissance à l'âge de 14 ans, et dont 47 étaient atteints de tuberculose simple ganglio-pulmonaire, va nous fournir sur la posologie de l'INH des renseignements utiles. La tolérance clinique a été parfaite, puisque sur 84 cas, neuf seulement ont manifesté des signes d'intolérance. Encore s'agissait-il d'enfants recevant des doses élevées (40 mg/kg), pour méningite tuberculeuse, ou pour miliaire. L'INH est donc très bien supporté par les nourrissons et les enfants. Le nombre de cas où il est indispensable d'interrompre le traitement par suite d'intolérance est infime. Les troubles observés sont en général bénins et transitoires; ils sont d'ordre digestif (météorisme abdominal, constipation, nausées), rénal (albuminurie), neuro-psychique (vertiges, céphalées,

hyperréflectivité, insomnies, crises convulsives), cutané; quelques accidents purpuriques ont été signalés; la fonction hépatique n'est pas modifiée. L'INH grâce à son action dilatatrice a pu provoquer des hemorragies (hemoptisies, hématuries). Quelques cas de méloena sont restés sans lendemain. Les examens hématologiques ont montré de très légères perturbations dans le sens de leucopénie légère, neutropénie, eosinophilie. Ces risques d'incidents sont d'autant plus grands que la dose d'INH donnée est plus élevée.

En étudiant la courbe des concentrations sanguines au cours d'un traitement continu, à doses maximum (40 mg/kg en quatre prises de I0 mg/kg, toutes les six heures) chez des enfants traités pour tuberculose initiale, on obtient un taux minimum dépassant souvent I0 Y/cc et un taux maximum évoluant entre I4 et 27 Y/cc. Cette dose massive est bien tolérée, mais il n'est pas toujours utile de l'employer; il serait bon de la réserver aux cas graves et aux cas dans lesquels le bacille de Koch présente une résistance initiale à l'INH. En cas de primo-infection paraissant simple, une concentration sanguine de 2 à 3 Y/cc semble suffisante.

Il est recommandé d'administrer l'INH de façon progressive afin d'apprécier la susceptibilité du malade, ne serait-ce que pour éviter les réactions dues au brusque passage dans la circulation des produits de désintégration bacillaire. D'autre part, la dose d'INH doit être fractionnée au cours de la journée, en raison de l'excretion urinaire rapide de ce produit.

Les doses seront fonction de l'âge :

au-dessous de deux ans, l'INH sera donné à raison de 200 mg/kg par jour, en plusieurs prises (concentration sanguine 6 à I0 Y/cc) associé au PAS : 30 cg/kg par jour en plusieurs prises; au-dessus de deux ans, on donnera I0 mg/kg, sans toutefois dépasser la dose quotidienne totale de 400 mg chez les adolescents; I0 mg/kg correspondent à une concentration sanguine de 2 à 3 Y/cc.

Le traitement sera continu, et ce n'est que lorsqu'apparaissent des manifestations légères de toxicité qu'il pourra être suspendu peu de temps; à la reprise, ces troubles ne réapparaissent généralement pas.

Traitement prolongé et continu, avon-nous dit. Mais quelle durée lui donner ?

On sait que même lorsque la primo-infection est cliniquement aussi silencieuse que possible, le complexe radiologique peut persister fort longtemps avant de donner la calcification qui signe sa cicatrisation. Les constatations anatomopathologiques faites au niveau des bronches et des ganglions de primo-infectés ayant succombé à une maladie intercurrente confirment également la persistance des lésions. Le pourcentage des rechutes diminue en fonction de la durée du traitement. Il en est de même de la fréquence des localisations secondaires à la suite de la dissémination, apparente ou non, à partir du foyer primaire. Si donc on décide d'entreprendre un traitement antibiotique, celui-ci ne doit pas être bref et insuffisant, ce qui n'assurerait aucun effet thérapeutique, mais risquerait, en créant une résistance microbienne, de priver le malade d'un traitement ultérieur si le besoin s'en faisait sentir. Debré parle du traitement antituberculeux poursuivi pendant au moins six mois, et plus souvent entre six et huit mois. Mais il faut tenir compte de l'évolution de la maladie et de la tolérance du malade; si une recrudescence des signes cliniques ou radiologiques apparaissait, l'INH semblant avoir épuisé son action, il conviendrait d'envisager un autre mode thérapeutique.

Le traitement antibiotique associant PAS et INH ne doit d'ailleurs pas faire négliger les autres éléments de la thérapeutique antituberculeuse : le repos, la climatothérapie. Le mieux est de faire la cure chimiothérapique en préventorium qui offre précisément les conditions optima de repos et d'aération.

A toute alerte, toute manifestation pouvant

être interprétée comme un signe de toxicité, il faut savoir interrompre la cure, réaliser les dosages nécessaires, les examens hématologiques qui restent d'ailleurs toujours nécessaires au cours d'un traitement prolongé.

Il existe donc un traitement efficace de la primo-infection tuberculeuse. Celle-ci, le plus souvent bénigne, peut cependant donner lieu à des accidents graves.

Il nous reste donc à préciser si la mise en oeuvre du traitement chimiothérapique pour une primo-infection qui s'annonce bénigne évitera à coup sûr ces accidents graves ultérieurs, ou si ceux-ci apparaitront malgré le traitement et prendront de ce fait un aspect d'autant plus sérieux que les antibiotiques auront moins de chance de les influencer ? Ce sont ces différents aspects du problème que nous allons envisager dans les pages qui suivent.

DISCUSSION DES RESULTATS.

Faut-il appliquer à la primo-infection tuberculeuse la loi qui a cours en thérapeutique anti-infectieuse, et selon laquelle plus le traitement est précoce, plus il est efficace ? Ou faut-il se passer d'un traitement inutile devant la bénignité habituelle de l'évolution, et attendre la survenue d'accidents graves pour intervenir ? Dans ce dernier cas, on n'a pas créé de résistance microbienne mais on a laissé l'infection s'installer, l'organisme s'affaiblir.

Etienne Bernard et ses collaborateurs ont maintes fois insisté sur l'importance du facteur "lesion récente" dans les effets de l'INH sur les lésions tuberculeuses. L'âge des lésions est pour Bariéty un élément capital du pronostic; et l'action de l'INH diffère si profondément selon l'ancienneté des lésions, que le traitement peut être considéré comme une épreuve fixant précisément sur l'âge de la maladie.

Etudiant des tuberculoses pulmonaires de toutes formes évolutives et anatomopathologiques , Etienne Bernard a constaté qu'en ce qui concerne l'élément fièvre, l'INH agit dans 74 à 80% des cas récents, et de 68 à 78% des cas anciens; en ce qui concerne la courbe pondérale, l'INH agit favorablement dans 73 à 88% des cas récents et dans 60 à 73 % des cas anciens; la négativation bactériologique est obtenue dans 73% des cas récents, dans 35% des cas anciens; les signes radiologiques sont améliorés dans les mêmes proportions.

Nous avons donc là un nouvel argument en faveur du traitement antibiotique par INH (associé au PAS) de la primo-infection tuberculeuse .

Voici deux observations tendant à montrer l'efficacité de l'INH dans la primo-infection :

Anne-Marie D...., née le Ier août I946

Antécédent personnel : coqueluche depuis 2 mois (septembre I952)

Antécédents familiaux : 3 frères bien portants, une soeur paralysée depuis l'âge de I6 mois, à la suite d'une méningite. La petite malade était en contact av c de nombreux tuberculeux dans l'entourage proche.
L'enfant a fait une petite hémoptysie vers le I5 octobre I952. Une radiographie pratiquée à ce moment montre une augmentation des arborisations sus-hilaires gauches, image qu'on retrouve sur la radiographie faite un mois après. A l'auscultation, on trouve quelques râles fins et sibilances, dans la fosse sus-épineuse gauche. Une intra-dermo faite le 20 novembre est positive. Le traitement consiste en Recto-calcium d'une part, et, d'autre part, en PAS et INH; 256 grs de PAS et 2 grs.300 d'INH donnés pendant un mois suffisent : la bacilloscopie est négative, une culture est négative le 26/I2/52; une radiographie faite le 30 décembre montre que les arborisations sus-hilaires ont disparu. La petite malade est alors transférée dans un préventorium le 4 janvier I953; elle le quitte le 2 septembre I953 après un séjour sans aucun accident. Augmentation de poids : I kg. 750.

Yolande N...., née le Ier mai I95I

Les parents sont des forains, vivant en roulotte. La primo-infection de l'enfant, dépistée au début de janvier I953, a donné lieu également au dépistage de l'oncle, lequel avait été malade en I949, et avait négligé de se faire surveiller depuis I95I

A son entrée à l'Hopital, la malade est asthéniée, febrile; elle pèse I0 kgs; sa vitesse de sédimentation est augmentée. Le traitement consiste en plusieurs séries d'INH, associé au PAS en suppositoires. On assiste à une transformation de l'état général avec chute thermique durable, retour des forces, amélioration de la vitesse de sédimentation. La radiographie est normale. Un an après, c'est-à-dire le I9 janvier I954, le poids est de I4 kgs. Aucune complication n'est survenue.

Envisageons maintenant les arguments sérieux qui s'élèvent contre le traitement antibiotique de la primo-infection; ils nous paraissent être

non seulement la bénignité habituelle de la primo-infection et les risques de résistance microbienne, mais aussi le camouflage de l'infection ainsi traitée .

Debré et Brissaud viennent de beaucoup insister sur ce point. En effet, il n'est pas exclu de penser que le traitement chimiothérapique va masquer, en les supprimant, tous les signes qui jalonnent l'évolution de la primo-infection tuberculeuse, et qui permettent de considérer celle-ci comme stationnaire, aggravée, améliorée ou guérie. Nous venons de dire qu'en particulier sur les formes récentes, l'INH agissait sur les signes locaux et généraux, sur l'aspect radiologique de la lésion. Si tous ces signes sont améliorés, puis supprimés, on ne peut pas ne pas conclure à l'efficacité du traitement, à la guérison du malade. Et cependant, la pratique des antibiotiques, en phtisiologie et en dehors d'elle, nous l'a appris à nos dépens, il n'est pas impossible que l'infection continue son évolution, sournoisement, insidieusement. On se rappelle des accidents qui ont marqué les otites traitées par les sulfamides, et aboutissant à la constitution de mastoïdites sous le couvert d'une évolution locale et générale favorable.

C'est ce qui s'est egalement produit dans les applications de la streptomycinothérapie en phtisiologie : le traitement a assuré une amélioration clinique apparente, au cours de laquelle se sont constituées des déterminations méningées. On peut se demander si ce risque de la streptomycinothérapie ne se retrouve pas avec l'INH et le PAS. Il n'y a aucune raison pour que l'amélioration anatomo-clinique assurée par ce traitement antibiotique mixte ne permette pas, elle aussi, le développement parallèle d'une dissémination, puis de localisations secondaires. Cependant il faut dire que les traitements antibiotiques appliqués aux primo-infections n'entrainent pas fréquemment de telles déconvenues.

Les résultats publiés par les différents auteurs ne sont pas toujours superposables, et rendent par consequent difficile une appréciation du traitement, et une conclusion definitive quant à

son opportunité, sa valeur ou ses contre-indications. Fouquet et ses collaborateurs ont constaté que le traitement antibiotique de la primo-infection n'apporte pas de garantie constante contre une méningite ultérieure. L'isoniazide leur semble des plus précieux, mais il faut le prescrire à bon escient, et ne pas méconnaitre une méningite débutante dont il pourrait masquer les symptômes sans en assurer la guérison.

La statistique de Breton comporte 170 enfants traités par l'INH, seul ou associé à d'autres antibiotiques; dans trois cas, cet auteur a noté, malgré le traitement, l'apparition de réactions méningées. Pour lui, l'INH a paru sans grande action sur la courbe pondérale, la courbe thermique, l'appétit. Aussi, au lieu d'utiliser systématiquement les antibiotiques comme il le faisait au début, les réserve-t-il aux cas présentant des indications bien précises.

Pour Debré, bien que des réserves doivent être faites étant donné l'absence de recul pour les observations actuelles, des résultats remarquables sont obtenus par l'INH associé au PAS dans le traitement des primo-infections tuberculeuses; cette association a l'avantage de pouvoir garder en réserve la streptomycine pour le traitement d'éventuelles complications de caractère sévère. PAS et INH sont très bien tolérés par l'enfant. De plus, l'INH a pour avantages son grand pouvoir de diffusion dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, et son action offensive très intense vis-à-vis du bacille tuberculeux. Cet auteur est enclin à traiter de plus en plus largement les cas de primo-infection tuberculeuse par l'association PAS / INH, et cela d'autant plus que les disséminations occultes du bacille lui semblent plus fréquentes. "En traitant la tuberculose de bonne heure, on augmente les chances d'éviter les méningites, les granulies et les complications pleuro-pulmonaires". En réalisant un nettoyage total, y compris celui des ganglions, on rendrait les enfants aptes à contracter à nouveau la tuberculose. Cathala pense, lui aussi, qu'il est très important de minimiser une primo-infection récente.
Mais il semble bon de faire des réserves, car une

telle doctrine entrainerait au traitement antibiotique la presque totalité des enfants, alors que l'expérience parait démontrer qu'un tel traitement est loin d'être nécessaire chez un grand nombre d'entre eux .

Il semble donc que le traitement antibiotique par l'INH associé au PAS soit efficace sur l'épisode tuberculeux initial. Au point de vue radiologique, l'INH a un heureux effet sur les lésions parenchymateuses; c'est le meilleur médicament contre les miliaires qui réagissent d'une façon spectaculaire.

A titre d'exemple de ce qui précède, voici, condensée, l'observation d'une petite malade :

_____ Christiane K..., née le 22 Juillet I95I

En fèvrier I952, l'enfant présente une bronchite soignée par le médecin traitant, qui, devant la persistance de la fièvre (39°) donne streptomycine, auréomycine et pénicilline. Une otite suppurée bilatérale nécessite une paracentèse.
A son entrée à l'Hopital, au mois d'avril, l'enfant est toujours fébrile et très amaigrie : le 4/5/52 elle pèse 4 kgs. 900. La radiographie montre l'existence d'une miliaire bilatérale. On associe alors l'INH et la streptomycine. Malgré ce traitement, il apparait en mai une réaction méningée assez violente, avec 420 éléments par mm3; mais deux cultures du L.C.R. sont restées négatives et un cobaye inoculé le IO mai, était négatif le 5 juillet. Tout signe méningé a disparu par la suite. On a observé une reprise progressive de l'état général et un nettoyage radiologique; le I9/2/53, le poids était de 9 kgs.700. L'enfant a quitté le service, pratiquement guérie et n'ayant reçu à l'Hopital que streptomycine IM et INH per os.
Dans les cas de miliaires, de même que dans les méningites, il parait préférable d'associer la streptomycine à l'INH.

Si l'INH agit bien sur les lésions parenchymateuses, par contre, on a cru constater que l'adénite médiastine tuberculeuse de la primo-infec-

tion n'était nullement influencée par le traitement, à en juger d'après la fixité des images radiologiques, et les constatations nécropsiques faites chez des primo-infectés récents ayant succombé à une affection intercurrente. Fouquet a constaté l'inactivité du traitement antibiotique sur l'adénopathie, qui est pourtant "le pivot des accidents précoces de la primo-infection, et la cause des séquelles et complications tardives ". Dans 50% des primo-infections, Marquezy a fait appel au traitement bien que celui-ci soit sans effet sur les ganglions; pour lui, si l'INH n'agit pas sur l'adénopathie, il empêche du moins la dissémination de se faire à partir de cette localisation.

Observation de Danielle Le C..., née le 28 décembre 1945.

Antécédents familiaux : père cultivateur bien portant; mère décédée à l'accouchement d'une hémorragie; grand'mère au foyer bien portante; quatre frères ayant une cuti-réaction négative.

La maladie débute en décembre par de la fièvre, avec toux et point de côté gauche. La cuti-réaction pratiquée pour la première fois est positive. La malade reçoit 15 grs. de streptomycine pendant un mois. Une importante adénopathie hilaire gauche persiste, lorsque l'enfant est envoyé en préventorium. Le mois suivant apparait une pleurésie gauche et la malade revient à l'Hopital. La culture du liquide pleural se révèle positive. C'est alors que la malade est traitée par l'association INH (10 mg/Kg) et PAS, jusqu'en septembre; l'enfant a maigri de 3 kgs. en un mois; lorsqu'on entreprend le traitement, le poids est de 24 Kgs. Grâce à ce traitement, la guérison clinique est assez rapide, mais le résultat radiologique n'est pas satisfaisant : en plus des séquelles pleurales, il subsiste un foyer juxta-hilaire postérieur, ganglionnaire, et un petit foyer sous-claviculaire droit. La malade est dirigée sur un sanatorium de montagne.

Dans un récent travail, Debré estime que si la lésion radiologique peut paraitre inchangée, il est des cas pourtant dans lesquels sa regression

est nette; l'amélioration du foyer initial demande cependant toujours un certain délai. Ce n'est que par la comparaison avec les clichés pris chez des primo-infectés non soumis au traitement par l'INH que cette régression apparait dans toute sa réalité.

Pour terminer, nous voudrions essayer d'apprécier un des risques essentiels du traitement antibiotique de la primo-infection tuberculeuse : l'apparition d'une résistance microbienne aux chimiothérapiques, résistance qui risquerait de venir compromettre l'efficacité d'un traitement ultérieur. Cette objection était pleinement valable lorsque nous ne disposions que de la seule streptomycine; en cas d'échec, après avoir utilisé d'emblée cette unique arme, on risquait de se priver de son efficacité vis-à-vis de lésions ultérieures C'est pourquoi la streptomycine doit être aujourd'hui gardée en réserve, le traitement de la primo-infection s'adressant à l'INH dont l'effet provocateur de résistance microbienne est très retardé et atténué par l'adjonction de PAS. Que ce premier traitement par malheur échoue, et il nous reste la streptomycine pour combattre la dissémination la phase secondaire, les déterminations méningées, ostéo-articulaires, pleuro-pulmonaires.

Il nous semble donc que la primo-infection tuberculeuse, simple, bénigne, doive dans certains cas bien déterminés, être d'emblée soumise au traitement INH / PAS.

CONCLUSIONS.

L'avènement de l'ère antibiotique en phtisiologie a transformé le pronostic non seulement des formes évolutives de la tuberculose, mais encore des primo-infections. Au début de cette nouvelle thérapeutique, on avait jugé inopportun de traiter systématiquement par la streptomycine, toutes les primo-infections tuberculeuses, à cause de leur bénignité habituelle et par crainte de créér des résistances microbiennes.

L'introduction de deux nouvelles préparations antibiotiques au pouvoir antituberculeux puissant, l'Isoniazide et le PAS, a transformé l'attitude à observer vis-à-vis des primo-infections tuberculeuses. On a tiré du jeune âge du primo-infecté, du caractère massif de la contamination, de la symptomatologie radioclinique observée, des indications pour le traitement par l'association INH, PAS. Dans un grand nombre de cas, celle-ci va assurer une évolution bénigne, la guérison des lésions étant accélérée. Dans les rares cas où cette thérapeutique sera insuffisante, on s'adressera à la streptomycine dont l'activité antituberculeuse ne sera nullement entravée par ce traitement préalable.

Il ne s'agit donc pas de prendre une position définitive pour ou contre un traitement de la primo-infection par l'association INH, PAS; celui-ci possède des indications qui seront posées dans chaque cas, par l'évaluation des divers éléments anatomocliniques, radiologiques... Mais il ne semble pas exister d'inconvénients majeurs à entreprendre un tel traitement dans le cas de primo-infection bénigne, lorsque celle-ci apparait dans des conditions pouvant faire craindre une évolution sévère, ceci en particulier chez le nourrisson.

Vu,
Le Président de Thèse :
Henri BENARD.